Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 206 del 4 settembre 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Venerdì, 4 settembre 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 148

MINISTERO DELLA SANITÀ

Comunicati riguardanti modificazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Comunicato riguardante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/024/001-005

Con la decisione della Commissione europea n. C (98) 172 del 22 gennaio 1998, notificata alla Repubblica italiana il 26 gennaio 1998, pervenuta a questa Amministrazione il 25 febbraio 1998, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale CRIXIVAN - Indinavir è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione;

b) l'allegato IIIB (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO 1.

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 200 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia consigliata di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di somministrazione conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà la posologia *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare la posologia di CRIXIVAN a 1 000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime posologico non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, la posologia di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore

Il trattamento di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può includere un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente, quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Nefrolitiasi
Con CRIXIVAN si è verificata nefrolitiasi. In alcuni casi la nefrolitiasi si è accompagnata ad alterazione della funzionalità renale o insufficienza renale acuta; nella maggior parte di questi casi l'alterazione della funzionalità renale e l'insufficienza renale acuta sono regredite. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, quali dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza post-autorizzativa).

Interazioni farmacologiche
L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che siano potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, aumentare il rischio di un livello sub-ottimale di farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Anemia emolitica acuta
Sono stati segnalati casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente progressivi. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

Iperglicemia
In pazienti in trattamento con inibitori della proteasi sono stati segnalati casi di insorgenza di diabete mellito, di iperglicemia o di esacerbazione di diabete mellito già esistente In alcuni di questi casi l'iperglicemia è stata severa ed associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni cliniche complesse, alcune delle quali dovevano essere trattate con farmaci che sono stati associati a sviluppo di diabete mellito o iperglicemia.

Pazienti con patologie od altre condizioni
Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici, comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si e reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati e stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell' indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione) Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Altro
Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35) Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Uno studio formale d'interazione farmacologica tra CRIXIVAN e warfarin non è stato effettuato. La concomitanza dei due trattamenti potrebbe determinare livelli più elevati di warfarin.

Rifabutina
La somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina e probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, e necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante puo determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio formale sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Questa associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina, può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir
L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio formale di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN nel 10% dei pazienti si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta. Poiché non è noto se l'indinavir esacerbare l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

La somministrazione di indinavir a neonati di scimmia Rhesus ha causato un lieve aumento dell'iperbilirubinemia fisiologica transitoria, osservata in questa specie dopo la nascita. La somministrazione di indinavir a scimmie Rhesus durante il terzo trimestre di gravidanza non ha causato nei neonati un simile aumento; comunque, si e verificato un passaggio di indinavir, sia pur limitato, attraverso la placenta.

Studi di tossicologia sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In uno studio in femmine di cane gravide è stato rilevato un aumento di morti/aborti embrionali ad esposizioni al farmaco simili a quelle ottenute nell'uomo.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente osservazione clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/affaticamento (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, con dolore al fianco associato o meno ad ematuria (compresa l'ematuria microscopica), è stata riportata in circa il 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con somministrazione di liquidi e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≧ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 µmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT [ALT], della SGPT [AST] o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die

Esperienza *post-marketing*
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco
Organismo in toto sito aspecifico distensione addominale; redistribuzione/accumulo di grasso corporeo in aree come la cervicale, l'addominale e la retroperitoneale.
Apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Endocrini/metabolici: insorgenza di diabete mellito o iperglicemia, o esacerbazione del diabete mellito preesistente (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ematologici: aumento delle emorragie spontanee in pazienti emofilici; anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ipersensibilità. reazioni anafilattoidi.
Cute e annessi cutanei: rash incluso eritema multiforme e sindrome di Stevens Johnson; iperpigmentazione, alopecia, orticaria
Apparato urogenitale: nefrolitiasi, in alcuni casi associata a alterazione della funzionalità renale o ad insufficienza renale acuta, (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego); nefrite interstiziale.

Dati di laboratorio: Sono state segnalate le seguenti alterazioni dei valori di laboratorio. aumento dei valori sierici dei trigliceridi.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo con CRIXIVAN. I sintomi più comunemente riportati erano gastrointestinali (ad es., nausea, vomito, diarrea) e renali (ad es., nefrolitiasi, dolore al fianco, ematuria).

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC JO5AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativò le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettatie rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa non nucleosidici. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e/o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa non nucleosidico.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi virale.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione e associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli piu elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla**

dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia con CRIXIVAN in associazione viene preferita a causa della possibile insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Campioni prelevati da pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un campione all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir

Effetti farmacodinamici
Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

L'indinavir da solo o in associazione con analoghi nucleosidici (zidovudina stavudina e lamivudina) ha mostrato di rallentare la progressione clinica rispetto agli analoghi nucleosidici ed ha fornito un effetto sostenuto nel tempo sulla carica virale e sulla conta dei CD4.

In pazienti precedentemente trattati con zidovudina, l'associazione di indinavir, zidovudina e lamivudina *vs* lamivudina in aggiunta a zidovudina ha ridotto dal 13% al 7% la probabilità di patologie indicative di AIDS o di decesso a 48 settimane. Similmente, in pazienti mai trattati con antiretrovirali, l'indinavir associato o non alla zidovudina *vs* la zidovudina da sola ha ridotto la probabilità di patologie indicative di AIDS a 48 settimane dal 15% con zidovudina da sola a circa il 6% con indinavir da solo o in associazione con zidovudina.

Gli effetti sulla carica virale sono stati consistentemente più evidenti nei pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici, ma tra gli studi la percentuale di pazienti con livelli sierici di RNA virale al di sotto dei limiti di rilevabilità (500 copie/ml) variava dal 40% ad oltre l'80% a 24 settimane. In periodi prolungati di *follow-up* queste percentuali tendono a rimanere stabili. Similmente, gli effetti sulla conta delle cellule CD4 tendono ad essere più evidenti in pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici che non in quelli trattati con indinavir da solo. Nell'ambito degli studi questo effetto si mantiene anche per periodi prolungati di *follow-up*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi comprese tra 200 ed 800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir maggiori rispetto ad un incremento lineare della dose A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dalla linearità è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).
La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico e proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con

marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%).

Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir. L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, a dosi comprese tra 200 e 1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un incremento lineare della dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.

Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28.713 nM h, 11.144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.
Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Nel topo non è stata osservata cancerogenicita ai massimi dosaggi tollerati, che forniva un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte maggiore l'esposizione clinica. Nel ratto, a simili livelli di esposizione, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenoma tiroideo, probabilmente correlato ad un aumento del rilascio di TSH secondario ad un aumento della *clearance* di tiroxina. Il valore clinico di questi dati è probabilmente limitato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 200 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

Le capsule sono di color bianco traslucido e riportano in blu il marchio CRIXIVAN™ 200 mg.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 200 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 180, 270 o 360 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/001
EU/1/96/024/002
EU/1/96/024/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 400 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 400 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia consigliata di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di somministrazione conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco. CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1.5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà la posologia *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare la posologia di CRIXIVAN a 1.000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime posologico non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, la posologia di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può includere un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente, quali aritmie cardiache (ad es. terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es. alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Nefrolitiasi
Con CRIXIVAN si è verificata nefrolitiasi. In alcuni casi la nefrolitiasi si è accompagnata ad alterazione della funzionalità renale o insufficienza renale acuta; nella maggior parte di questi casi l'alterazione della funzionalità renale e l'insufficienza renale acuta sono regredite. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, quali dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es. 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza post-autorizzativa).

Interazioni farmacologiche
L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che siano potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, aumentare il rischio di un livello sub-ottimale di farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Anemia emolitica acuta
Sono stati segnalati casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente progressivi. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

Iperglicemia
In pazienti in trattamento con inibitori della proteasi sono stati segnalati casi di insorgenza di diabete mellito, di iperglicemia o di esacerbazione di diabete mellito già esistente. In alcuni di questi casi l'iperglicemia è stata severa ed associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni cliniche complesse, alcune delle quali dovevano essere trattate con farmaci che sono stati associati a sviluppo di diabete mellito o iperglicemia.

Pazienti con patologie od altre condizioni
Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici, comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell' indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Altro
Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Uno studio'formale d'interazione farmacologica tra CRIXIVAN e warfarin non è stato effettuato. La concomitanza dei due trattamenti potrebbe determinare livelli più elevati di warfarin.

Rifabutina
La somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina e probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, e necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione)

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante puo determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio formale sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Questa associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina, può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio formale di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN nel 10% dei pazienti si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta. Poiché non è noto se l'indinavir esacerbare l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

La somministrazione di indinavir a neonati di scimmia Rhesus ha causato un lieve aumento dell'iperbilirubinemia fisiologica transitoria, osservata in questa specie dopo la nascita. La somministrazione di indinavir a scimmie Rhesus durante il terzo trimestre di gravidanza non ha causato nei neonati un simile aumento; comunque, si e verificato un passaggio di indinavir, sia pur limitato, attraverso la placenta.

Studi di tossicologia sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In uno studio in femmine di cane gravide è stato rilevato un aumento di morti/aborti embrionali ad esposizioni al farmaco simili a quelle ottenute nell'uomo.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente osservazione clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35.3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/affaticamento (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, con dolore al fianco associato o meno ad ematuria (compresa l'ematuria microscopica), è stata riportata in circa il 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con somministrazione di liquidi e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 μmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT [ALT], della SGPT [AST] o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata piu frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esperienza *post-marketing*
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco.
Organismo in toto/sito aspecifico: distensione addominale; redistribuzione/accumulo di grasso corporeo in aree come la cervicale, l'addominale e la retroperitoneale.
Apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Endocrini metabolici: insorgenza di diabete mellito o iperglicemia, o esacerbazione del diabete mellito preesistente (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ematologici: aumento delle emorragie spontanee in pazienti emofilici; anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ipersensibilità: reazioni anafilattoidi.
Cute e annessi cutanei: rash incluso eritema multiforme e sindrome di Stevens Johnson; iperpigmentazione, alopecia, orticaria.
Apparato urogenitale: nefrolitiasi, in alcuni casi associata a alterazione della funzionalità renale o ad insufficienza renale acuta, (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego); nefrite interstiziale
Dati di laboratorio: Sono state segnalate le seguenti alterazioni dei valori di laboratorio: aumento dei valori sierici dei trigliceridi.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo con CRIXIVAN. I sintomi più comunemente riportati erano gastrointestinali (ad es., nausea, vomito, diarrea) e renali (ad es., nefrolitiasi, dolore al fianco, ematuria).

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC JO5AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettatie rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa non nucleosidici. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e/o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa non nucleosidico.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi virale.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2.4 g die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia con CRIXIVAN in associazione viene preferita a causa della possibile insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Campioni prelevati da pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un campione all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir

Effetti farmacodinamici
Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

L'indinavir da solo o in associazione con analoghi nucleosidici (zidovudina/stavudina e lamivudina) ha mostrato di rallentare la progressione clinica rispetto agli analoghi nucleosidici ed ha fornito un effetto sostenuto nel tempo sulla carica virale e sulla conta dei CD4.

In pazienti precedentemente trattati con zidovudina, l'associazione di indinavir, zidovudina e lamivudina *vs* lamivudina in aggiunta a zidovudina ha ridotto dal 13% al 7% la probabilità di patologie indicative di AIDS o di decesso a 48 settimane. Similmente, in pazienti mai trattati con antiretrovirali, l'indinavir associato o non alla zidovudina *vs* la zidovudina da sola ha ridotto la probabilità di patologie indicative di AIDS a 48 settimane dal 15% con zidovudina da sola a circa il 6% con indinavir da solo o in associazione con zidovudina.

Gli effetti sulla carica virale sono stati consistentemente più evidenti nei pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici, ma tra gli studi la percentuale di pazienti con livelli sierici di RNA virale al di sotto dei limiti di rilevabilità (500 copie/ml) variava dal 40% ad oltre l'80% a 24 settimane. In periodi prolungati di *follow-up* queste percentuali tendono a rimanere stabili. Similmente, gli effetti sulla conta delle cellule CD4 tendono ad essere più evidenti in pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici che non in quelli trattati con indinavir da solo. Nell'ambito degli studi questo effetto si mantiene anche per periodi prolungati di *follow-up*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0.8 ± 0.3 ore (media ± DS). A dosi comprese tra 200 ed 800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir maggiori rispetto ad un incremento lineare della dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dalla linearità è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0.4 ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico e proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con

marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%).

Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir. L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, a dosi comprese tra 200 e 1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un incremento lineare della dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.

Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Nel topo non è stata osservata cancerogenicità ai massimi dosaggi tollerati, che forniva un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte maggiore l'esposizione clinica. Nel ratto, a simili livelli di esposizione, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenoma tiroideo, probabilmente correlato ad un aumento del rilascio di TSH secondario ad un aumento della *clearance* di tiroxina. Il valore clinico di questi dati è probabilmente limitato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 400 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171). E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

Le capsule sono di color bianco traslucido e riportano in blu il marchio CRIXIVAN™ 400 mg.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 400 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 90 o 180 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/004
EU/1/96/024/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO 2.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
CRIXIVAN (indinavir) capsule 200 mg

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si è già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Che cos'è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato corrispondenti a 200 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171) CRIXIVAN è disponibile in capsule da 200 mg. Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E attivo verso il virus di immunodeficienza umana (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	**Produttore**
MERCK SHARP & DOHME Ltd	Merck Sharp & Dohme BV
Hertford Road, Hoddesdon	Waarderweg 39
Hertfordshire EN11 9BU	P.O. Box 581
Regno Unito	2003 PC Haarlem
	Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione ad altri agenti antiretrovirali in pazienti adulti con infezione da HIV-1 che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva.

L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

E stato dimostrato che CRIXIVAN aiuta a ridurre il rischio di sviluppare patologie associate alla malattia da HIV. E stato, inoltre, dimostrato che CRIXIVAN aiuta a ridurre la quantità di HIV nell'organismo (chiamata "carica virale") e ad aumentare la conta delle cellule CD4 (T). E possibile che CRIXIVAN non determini questi effetti in tutti i pazienti.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

CRIXIVAN non deve essere assunto con medicinali che contengono rifampicina

Di che cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato. comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, diabete o emofilia, informarne il medico.

Poichè è necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?

CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina, chinidina, cimetidina, claritromicina, isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un aggiustamento del dosaggio loro e/o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina, desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?

CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 4 capsule da 200 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN può essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non può essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero, oppure un pasto leggero come corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero. In ogni altro momento è possibile mangiare qualsiasi cosa.

L'assunzione di CRIXIVAN con cibi ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico riduce l'assorbimento del farmaco da parte dell'organismo e di conseguenza l'efficacia.

CRIXIVAN è stato causa di calcolosi renale in alcuni pazienti. Pertanto è importante bere almeno 1,5 litri di liquidi (circa 48 once) nell'arco delle 24 ore, in corso di terapia con CRIXIVAN, per ridurre il rischio di formazione di calcoli renali.

Negli studi clinici, con dosaggi maggiori di 800 mg ogni otto ore non è stato osservato un effetto migliore. Ridurre o saltare le dosi aumenta il rischio che il virus dell'HIV diventi resistente a CRIXIVAN; in tal caso il trattamento con questo farmaco diventa inefficace.

E importante assumere CRIXIVAN esattamente come prescritto dal medico curante e non interrompere il trattamento senza aver consultato preventivamente il medico.

<u>Che cosa si deve fare nel caso non venga assunta una dose?</u>

Assumere CRIXIVAN 3 volte al giorno ad intervalli regolari di 8 ore. Tuttavia, qualora per dimenticanza non venisse assunta una dose, saltare la dose dimenticata e continuare secondo lo schema di dosaggio usuale.

<u>Quali effetti indesiderati può avere CRIXIVAN?</u>

Qualsiasi farmaco può avere effetti secondari o indesiderati, che vengono chiamati effetti collaterali. CRIXIVAN ha mostrato di essere in genere ben tollerato.

Sono stati riportati casi di calcolosi renale ed in alcuni pazienti ha determinato problemi renali più severi compresa l'insufficienza renale. Nella maggioranza dei casi l'alterazione della funzionalità renale e l'insufficienza renale sono regredite. Informare il proprio medico qualora compaia un improvviso e severo dolore alla schiena, con o senza sangue nelle urine, causato dalla calcolosi renale.

Alcuni pazienti trattati con CRIXIVAN hanno manifestato una rapida diminuzione dei globuli rossi (anemia emolitica) che in alcuni casi è stata severa.

Alcuni pazienti trattati con CRIXIVAN hanno presentato problemi epatici ed in rari casi insufficienza epatica.

Sono stati segnalati casi di diabete e di aumento dello zucchero nel sangue (anche detto iperglicemia) in pazienzi trattati con inibitori della proteasi.

In pazienti affetti da emofilia di tipo A e B sono stati segnalati aumenti degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

Gli effetti collaterali comprendono: debolezza/affeticabilità; dolore/gonfiore addominale; deposito di grasso in aree quali collo, addome e schiena; diarrea; dispepsia; nausea; capogiri; mal di testa; cute secca; scurimento della cute; perdita di capelli; *rash*; reazioni cutanee severe; reazioni allergiche; alterazione del gusto; vomito; flatulenza, insonnia; sensibilità cutanea ridotta o anormale; e dolore muscolare.

Con CRIXIVAN possono verificarsi altri effetti collaterali. Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, rivolgersi al medico o al farmacista; entrambi hanno una lista più completa degli effetti collaterali. Qualora compaiano i suddetti effetti collaterali o qualsiasi altro sintomo atipico, avvisare prontamente il medico. Se l'effetto persiste o peggiora rivolgersi ad un centro medico.

Inoltre, informare il medico di qualsiasi evento o sintomo che suggerisca una reazione allergica dopo aver assunto CRIXIVAN.

In caso di intolleranza al lattosio informarne il medico. Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Come saperne di più su CRIXIVAN?

Sul foglietto illustrativo non sono riportate tutte le informazioni sul farmaco. Il medico curante e il farmacista sono in grado di dare informazioni più dettagliate su CRIXIVAN e sulla infezione da HIV.

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Merck Sharp & Dohme B.V
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf. 43 28 77 66

Deutschland
MSD Sharp & Dohme G.m.b.H.
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/456110

Ελλάδα
BIANEΞ
Κηφισίας 32 Μέγαρο ATPINA
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ. 01/6850.984-6

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

France
Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 01 47 54 87 00

Ireland
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Italia
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
via G.Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

Luxembourg
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Osterreich
Merck Sharp & Dohme G.m.b H
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel 1 36 041

Portugal
Merch Sharp & Dohme, LDA
Rua Consiglieri Pedroso, 121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

Suomi/Finland
Suomen MSD Oy
PL 98
02231 ESPOO
Puh. 09/804650

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

United Kingdom
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
CRIXIVAN (indinavir) capsule 400 mg

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si è già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Che cos'è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato corrispondenti a 400 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171). CRIXIVAN è disponibile in capsule da 400 mg Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E attivo verso il virus di immunodeficienza umana (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MERCK SHARP & DOHME Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione ad altri agenti antiretrovirali in pazienti adulti con infezione da HIV-1 che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva.

L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

E stato dimostrato che CRIXIVAN aiuta a ridurre il rischio di sviluppare patologie associate alla malattia da HIV. E stato, inoltre, dimostrato che CRIXIVAN aiuta a ridurre la quantità di HIV nell'organismo (chiamata "carica virale") e ad aumentare la conta delle cellule CD4 (T). E possibile che CRIXIVAN non determini questi effetti in tutti i pazienti.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

CRIXIVAN non deve essere assunto con medicinali che contengono rifampicina.

Di che cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato, comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, diabete o emofilia, informarne il medico.

Poichè è necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?

CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina, chinidina, cimetidina, claritromicina, isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un aggiustamento del dosaggio loro e/o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina, desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?

CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 2 capsule da 400 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN può essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non può essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a

basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero, oppure un pasto leggero come corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero. In ogni altro momento è possibile mangiare qualsiasi cosa.

L'assunzione di CRIXIVAN con cibi ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico riduce l'assorbimento del farmaco da parte dell'organismo e di conseguenza l'efficacia.

CRIXIVAN è stato causa di calcolosi renale in alcuni pazienti. Pertanto è importante bere almeno 1,5 litri di liquidi (circa 48 once) nell'arco delle 24 ore, in corso di terapia con CRIXIVAN, per ridurre il rischio di formazione di calcoli renali.

Negli studi clinici, con dosaggi maggiori di 800 mg ogni otto ore non è stato osservato un effetto migliore. Ridurre o saltare le dosi aumenta il rischio che il virus dell'HIV diventi resistente a CRIXIVAN; in tal caso il trattamento con questo farmaco diventa inefficace.

E importante assumere CRIXIVAN esattamente come prescritto dal medico curante e non interrompere il trattamento senza aver consultato preventivamente il medico.

Che cosa si deve fare nel caso non venga assunta una dose?

Assumere CRIXIVAN 3 volte al giorno ad intervalli regolari di 8 ore Tuttavia, qualora per dimenticanza non venisse assunta una dose, saltare la dose dimenticata e continuare secondo lo schema di dosaggio usuale.

Quali effetti indesiderati può avere CRIXIVAN?

Qualsiasi farmaco può avere effetti secondari o indesiderati, che vengono chiamati effetti collaterali. CRIXIVAN ha mostrato di essere in genere ben tollerato.

Sono stati riportati casi di calcolosi renale ed in alcuni pazienti ha determinato problemi renali più severi compresa l'insufficienza renale. Nella maggioranza dei casi l'alterazione della funzionalità renale e l'insufficienza renale sono regredite. Informare il proprio medico qualora compaia un improvviso e severo dolore alla schiena, con o senza sangue nelle urine, causato dalla calcolosi renale

Alcuni pazienti trattati con CRIXIVAN hanno manifestato una rapida diminuzione dei globuli rossi (anemia emolitica) che in alcuni casi è stata severa.

Alcuni pazienti trattati con CRIXIVAN hanno presentato problemi epatici ed in rari casi insufficienza epatica.

Sono stati segnalati casi di diabete e di aumento dello zucchero nel sangue (anche detto iperglicemia) in pazienzi trattati con inibitori della proteasi.

In pazienti affetti da emofilia di tipo A e B sono stati segnalati aumenti degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediamente il medico.

Gli effetti collaterali comprendono: debolezza/affeticabilità; dolore/gonfiore addominale; deposito di grasso in aree quali collo, addome e schiena; diarrea; dispepsia; nausea; capogiri; mal di testa; cute secca; scurimento della cute; perdita di capelli; *rash*; reazioni cutanee severe; reazioni allergiche; alterazione del gusto; vomito; flatulenza; insonnia; sensibilità cutanea ridotta o anormale; e dolore muscolare.

Con CRIXIVAN possono verificarsi altri effetti collaterali. Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, rivolgersi al medico o al farmacista; entrambi hanno una lista più completa degli effetti collaterali. Qualora compaiano i suddetti effetti collaterali o qualsiasi altro sintomo atipico, avvisare prontamente il medico. Se l'effetto persiste o peggiora rivolgersi ad un centro medico

Inoltre, informare il medico di qualsiasi evento o sintomo che suggerisca una reazione allergica dopo aver assunto CRIXIVAN.

In caso di intolleranza al lattosio informarne il medico. Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Come saperne di più su CRIXIVAN?

Sul foglietto illustrativo non sono riportate tutte le informazioni sul farmaco. Il medico curante e il farmacista sono in grado di dare informazioni più dettagliate su CRIXIVAN e sulla infezione da HIV.

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Merck Sharp & Dohme B.V
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf: 43 28 77 66

Deutschland
MSD Sharp & Dohme G m.b.H.
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/456110

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ
Κηφισίας 32 Μέγαρο ΑΤΡΙΝΑ
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ. 01/6850.984-6

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

France
Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 01 47 54 87 00

Ireland
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Italia
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
via G.Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

Luxembourg
Merck Sharp & Dohme B.V
Succursale belge
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Osterreich
Merck Sharp & Dohme G.m b.H
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel 1 36 041

Portugal
Merch Sharp & Dohme, LDA
Rua Consiglieri Pedroso, 121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

Suomi/Finland
Suomen MSD Oy
PL 98
02231 ESPOO
Puh. 09/804650

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

United Kingdom
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Comunicato riguardante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/024/001-005

Con la decisione della Commissione europea n. C (98) 1126 del 29 aprile 1998, notificata alla Repubblica italiana il 5 maggio 1998, pervenuta a questa Amministrazione il 5 giugno 1998, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale CRIXIVAN - Indinavir è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione;

b) l'allegato IIIB (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO 1.

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 200 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà il dosaggio *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare il dosaggio di CRIXIVAN a 1.000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime di dosaggio non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante puo determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

E' possibile che con CRIXIVAN si verifichi nefrolitiasi. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, che comprendono dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza *post-marketing*).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell' indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che sono potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, un maggior rischio di sottodosare il farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In pi della met' dei casi riportati stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Sono stati segnalati alcuni casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente ingravescenti. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

Sono stati segnalati casi di insorgenza di diabete mellito, di iperglicemia o esacerbazione del diabete mellito già esistente, in pazienti in trattamento con inibitori della proteasi. In alcuni di questi casi l'iperglicemia e stata severa ed associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni cliniche poco chiare, alcune delle quali dovevano essere trattate con farmaci che sono stati associati a sviluppo di diabete mellito o iperglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Uno studio formale d'interazione farmacologica tra CRIXIVAN e warfarin non è stato effettuato La concomitanza dei due trattamenti potrebbe determinare livelli più elevati di warfarin.

RifabutinaLa somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, e necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo e un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Questa associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.
Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, e possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale e risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.
Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se l'indinavir peggiorera l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, e necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, ne effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir e escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata in circa 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con apporto idrico e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 μmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esperienza *post-marketing*
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco.
Organismo in toto/sito aspecifico: distensione addominale.
Apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica.
Endocrini/metabolici: insorgenza di diabete mellito o iperglicemia, o esacerbazione del diabete mellito preesistente (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ematologici: aumento delle emorragie spontanee in pazienti emofilici; anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ipersensibilità: reazioni anafilattoidi.
Cute e annessi cutanei: iperpigmentazione, alopecia, orticaria.
Apparato urogenitale: nefrolitiasi, in alcuni casi associata a disfunzione renale, compresa l'insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale.
Dati di laboratorio
Sono state segnalate le seguenti alterazioni dei valori di laboratorio:
aumento dei valori sierici dei trigliceridi.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC J05AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettatie rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione e associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto e apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici
Ad oggi e stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 log_{10} copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 log_{10} (79%), 1,88 log_{10} (98%) e 0,66 log_{10} (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24ª settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si e verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir e indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza. Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir. è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 200 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

Le capsule di CRIXIVAN™ 200 mg sono color bianco opaco e codificate in blu.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 200 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 180, 270 o 360 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/001
EU/1/96/024/002
EU/1/96/024/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 400 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 400 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà il dosaggio *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare il dosaggio di CRIXIVAN a 1.000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime di dosaggio non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

E' possibile che con CRIXIVAN si verifichi nefrolitiasi. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, che comprendono dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza *post-marketing*).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell'indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che sono potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, un maggior rischio di sottodosare il farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In pi della met dei casi riportati stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel

caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Sono stati segnalati alcuni casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente ingravescenti. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

Sono stati segnalati casi di insorgenza di diabete mellito, di iperglicemia o esacerbazione del diabete mellito già esistente, in pazienti in trattamento con inibitori della proteasi. In alcuni di questi casi l'iperglicemia è stata severa ed associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni cliniche poco chiare, alcune delle quali dovevano essere trattate con farmaci che sono stati associati a sviluppo di diabete mellito o iperglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Uno studio formale d'interazione farmacologica tra CRIXIVAN e warfarin non è stato effettuato. La concomitanza dei due trattamenti potrebbe determinare livelli più elevati di warfarin.

Rifabutina
La somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, e necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo e un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Questa associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se l'indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con

CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata in circa 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con apporto idrico e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 µmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esperienza *post-marketing*
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco.
Organismo in toto/sito aspecifico: distensione addominale.
Apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica.
Endocrini/metabolici: insorgenza di diabete mellito o iperglicemia, o esacerbazione del diabete mellito preesistente (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ematologici: aumento delle emorragie spontanee in pazienti emofilici; anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ipersensibilità: reazioni anafilattoidi.
Cute e annessi cutanei: iperpigmentazione, alopecia, orticaria.
Apparato urogenitale: nefrolitiasi, in alcuni casi associata a disfunzione renale, compresa l'insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale.
Dati di laboratorio
Sono state segnalate le seguenti alterazioni dei valori di laboratorio:
aumento dei valori sierici dei trigliceridi.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC. J05AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettati rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici
Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 $\log_{10}$ copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 $\log_{10}$ (79%), 1,88 $\log_{10}$ (98%) e 0,66 $\log_{10}$ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24ª settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max} La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi

di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir e indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza. Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 400 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

Le capsule di CRIXIVAN™ 400 mg sono color bianco opaco e codificate in verde.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 400 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 90 o 180 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/004
EU/1/96/024/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO 2.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
CRIXIVAN (indinavir) capsule 200 mg

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si è già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Cosa è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato corrispondenti a 200 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171). CRIXIVAN è disponibile in capsule da 200 mg. Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E' attivo verso il virus di immunodeficienza umana (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MERCK SHARP & DOHME Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione ad altri agenti antiretrovirali in pazienti adulti con infezione da HIV-1 che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva.

Informazioni complete sull'effetto clinico di CRIXIVAN non sono ancora disponibili ma sono in corso ulteriori studi.

L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

CRIXIVAN ha mostrato di ridurre sensibilmente il numero di particelle dell'HIV nel sangue. I benefici clinici di questo effetto sono in corso di studio.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

CRIXIVAN non deve essere assunto con medicinali che contengono rifampicina

Di cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato, comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, informarne il medico.

Poichè e necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E' possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?

CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina, chinidina, cimetidina, claritromicina,. isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio piu basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un aggiustamento del dosaggio loro e/o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina, desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E' possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?

CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 4 capsule da 200 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN puo essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non può essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero, oppure un pasto leggero come corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero. In ogni altro momento è possibile mangiare qualsiasi cosa.

L'assunzione di CRIXIVAN con cibi ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico riduce l'assorbimento del farmaco da parte dell'organismo e di conseguenza l'efficacia.

CRIXIVAN è stato causa di calcolosi renale in alcuni pazienti. Pertanto è importante bere almeno 1,5 litri di liquidi (circa 48 once) nell'arco delle 24 ore, in corso di terapia con CRIXIVAN, per ridurre il rischio di formazione di calcoli renali.

Negli studi clinici, con dosaggi maggiori di 800 mg ogni otto ore non è stato osservato un effetto migliore. Ridurre o saltare le dosi aumenta il rischio che il virus dell'HIV diventi resistente a CRIXIVAN; in tal caso il trattamento con questo farmaco diventa inefficace.

E' importante assumere CRIXIVAN esattamente come prescritto dal medico curante e non interrompere il trattamento senza aver consultato preventivamente il medico.

<u>Cosa si deve fare nel caso non venga assunta una dose?</u>

Assumere CRIXIVAN 3 volte al giorno ad intervalli regolari di 8 ore. Tuttavia, qualora per dimenticanza non venisse assunta una dose, saltare la dose dimenticata e continuare secondo lo schema di dosaggio usuale.

<u>Quali effetti indesiderati può avere CRIXIVAN?</u>

Qualsiasi farmaco può avere effetti secondari o indesiderati, che vengono chiamati effetti collaterali. CRIXIVAN ha mostrato di essere in genere ben tollerato. Gli effetti collaterali comprendono: dolore forte e improvviso alla schiena, causato da calcoli renali, associato o meno a sangue nelle urine; rapida caduta dei globuli rossi; debolezza/faticabilità; dolore/gonfiore addominale; problemi epatici; diarrea; dispepsia; nausea; capogiri; mal di testa; cute secca; scurimento del colore della cute; perdita di capelli; rash; reazioni allergiche; alterazione del gusto; vomito; flatulenza; insonnia; sensibilità cutanea ridotta o anormale; e dolore muscolare.

In alcuni pazienti con calcoli renali, è stata segnalata insufficienza renale.

Ci sono state segnalazioni di casi di diabete e di aumento dello zucchero nel sangue (anche detto iperglicemia) in pazienti trattati con inibitori della proteasi.

Con CRIXIVAN possono verificarsi altri effetti collaterali. Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, rivolgersi al medico o al farmacista; entrambi hanno una lista più completa degli effetti collaterali. Qualora compaiano i suddetti effetti collaterali o qualsiasi altro sintomo atipico, avvisare prontamente il medico. Se l'effetto persiste o peggiora rivolgersi ad un centro medico.

Inoltre, informare il medico di qualsiasi evento o sintomo che suggerisca una reazione allergica dopo aver assunto CRIXIVAN.

In caso di intolleranza al lattosio informarne il medico. Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ci dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

Come saperne di più su CRIXIVAN?

Sul foglietto illustrativo non sono riportate tutte le informazioni sul farmaco. Il medico curante e il farmacista sono in grado di dare informazioni più dettagliate su CRIXIVAN e sulla infezione da HIV.

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf. 43 28 77 66

Deutschland
MSD Sharp & Dohme G.m.b.H.
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/45611 0

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ
Κηφισίας 32 Μέγαρο ATRINA
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ.01/6850.984-6

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

France
Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 01 47 54 87 00

Ireland
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Italia
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
via G. Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

Luxembourg
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Österreich
Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel. 1 36 041

Portugal
Merck Sharp & Dohme, LDA
Rua Consiglieri Pedroso,121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

Suomi
Suomen MSD Oy
PL 98
02231 ESPOO
Puh. 09/804650

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

United Kingdom
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Tel. 01992/467272

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
CRIXIVAN (indinavir) capsule 400 mg

Lèggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si è già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Cosa è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato corrispondenti a 400 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171). CRIXIVAN è disponibile in capsule da 400 mg. Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E' attivo verso il virus di immunodeficienza umana (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MERCK SHARP & DOHME Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione ad altri agenti antiretrovirali in pazienti adulti con infezione da HIV-1 che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva.

Informazioni complete sull'effetto clinico di CRIXIVAN non sono ancora disponibili ma sono in corso ulteriori studi.

L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

CRIXIVAN ha mostrato di ridurre sensibilmente il numero di particelle dell'HIV nel sangue. I benefici clinici di questo effetto sono in corso di studio.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

CRIXIVAN non deve essere assunto con medicinali che contengono rifampicina.

Di cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato, comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, informarne il medico.

Poichè è necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E' possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?

CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina, chinidina, cimetidina, claritromicina, isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio piu basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un aggiustamento del dosaggio loro e/o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina, desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E' possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?

CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 2 capsule da 400 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN puo essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non puo essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero,

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf. 43 28 77 66

Deutschland
MSD Sharp & Dohme G.m.b.H.
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/45611 0

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ
Κηφισίας 32 Μέγαρο ATRINA
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ.01/6850.984-6

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

France
Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 01 47 54 87 00

Ireland
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Italia
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
via G. Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

Luxembourg
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Österreich
Merck Sharp & Dohme G.m b.H.
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel. 1 36 041

Portugal
Merck Sharp & Dohme, LDA
Rua Consiglieri Pedroso, 121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

Suomi
Suomen MSD Oy
PL 98
02231 ESPOO
Puh. 09/804650

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

United Kingdom
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Tel. 01992/467272

Comunicato riguardante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/024/001-005

Con la decisione della Commissione europea n. C (98) 1323 del 13 maggio 1998, notificata alla Repubblica italiana il 14 maggio 1998, pervenuta a questa Amministrazione l'8 giugno 1998, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale CRIXIVAN - Indinavir è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione.

ALLEGATO 1.

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 200 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà il dosaggio *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare il dosaggio di CRIXIVAN a

1.000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime di dosaggio non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

E' possibile che con CRIXIVAN si verifichi nefrolitiasi. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, che comprendono dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si puo prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza *post-marketing*).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell' indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che sono potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, un maggior rischio di sottodosare il farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Sono stati segnalati alcuni casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente ingravescenti. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

Sono stati segnalati casi di insorgenza di diabete mellito, di iperglicemia o esacerbazione del diabete mellito già esistente, in pazienti in trattamento con inibitori della proteasi. In alcuni di questi casi l'iperglicemia è stata severa ed associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni cliniche poco chiare, alcune delle quali dovevano essere trattate con farmaci che sono stati associati a sviluppo di diabete mellito o iperglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindróne/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmac: vengono descritte di seguito.

Uno studio formale d'interazione farmacologica tra CRIXIVAN e warfarin non è stato effettuato. La concomitanza dei due trattamenti potrebbe determinare livelli più elevati di warfarin.

RifabutinaLa somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina e probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, è necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Questa associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, e possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.
Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se l'indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata in circa 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con apporto idrico e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 μmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esperienza *post-marketing*
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco.
Organismo in toto/sito aspecifico: distensione addominale.
Apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica.
Endocrini/metabolici: insorgenza di diabete mellito o iperglicemia, o esacerbazione del diabete mellito preesistente (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ematologici: aumento delle emorragie spontanee in pazienti emofilici; anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ipersensibilità: reazioni anafilattoidi.
Cute e annessi cutanei: iperpigmentazione, alopecia, orticaria.
Apparato urogenitale: nefrolitiasi, in alcuni casi associata a disfunzione renale, compresa l'insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale.

Dati di laboratorio
Sono state segnalate le seguenti alterazioni dei valori di laboratorio:
aumento dei valori sierici dei trigliceridi.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC J05AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettatie rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione e associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici
Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 $\log_{10}$ copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 $\log_{10}$ (79%), 1,88 $\log_{10}$ (98%) e 0,66 $\log_{10}$ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24ª settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80%

dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza. Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 200 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg sono color bianco traslucido e codificate in blu.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 200 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 180, 270 o 360 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Il 4 ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 400 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 400 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà il dosaggio *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare il dosaggio di CRIXIVAN a 1.000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime di dosaggio non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

E' possibile che con CRIXIVAN si verifichi nefrolitiasi. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, che comprendono dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza *post-marketing*).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell'indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che sono potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, un maggior rischio di sottodosare il farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Sono stati segnalati alcuni casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente ingravescenti. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

Sono stati segnalati casi di insorgenza di diabete mellito, di iperglicemia o esacerbazione del diabete mellito già esistente, in pazienti in trattamento con inibitori della proteasi. In alcuni di questi casi l'iperglicemia è stata severa ed associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni cliniche poco chiare, alcune delle quali dovevano essere trattate con farmaci che sono stati associati a sviluppo di diabete mellito o iperglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Uno studio formale d'interazione farmacologica tra CRIXIVAN e warfarin non è stato effettuato. La concomitanza dei due trattamenti potrebbe determinare livelli più elevati di warfarin.

Rifabutina
La somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, è necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione)

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe

determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Questa associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se l'indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata in circa 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con apporto idrico e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 µmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esperienza *post-marketing*
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco.
Organismo in toto/sito aspecifico: distensione addominale.
Apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica.
Endocrini/metabolici: insorgenza di diabete mellito o iperglicemia, o esacerbazione del diabete mellito preesistente (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ematologici: aumento delle emorragie spontanee in pazienti emofilici; anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Ipersensibilità: reazioni anafilattoidi.
Cute e annessi cutanei: iperpigmentazione, alopecia, orticaria.
Apparato urogenitale: **nefrolitiasi, in alcuni casi associata a disfunzione renale, compresa l'insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale.**
Dati di laboratorio
Sono state segnalate le seguenti alterazioni dei valori di laboratorio:
aumento dei valori sierici dei trigliceridi.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC J05AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettati rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici

(terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici
Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 $\log_{10}$ copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 $\log_{10}$ (79%), 1,88 $\log_{10}$ (98%) e 0,66 $\log_{10}$ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24ª settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV. dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.
Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 400 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg sono color bianco traslucido e codificate in blu.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 400 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 90 o 180 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/004-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Il 4 ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

98A7739

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651467/1) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1998

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1998
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1998 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1998

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:
- annuale ... L. 484.000
- semestrale ... L. 275.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale ... L. 396.000
- semestrale ... L. 220.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:
- annuale ... L. 110.000
- semestrale ... L. 66.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale ... L. 102.000
- semestrale ... L. 66.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale ... L. 260.000
- semestrale ... L. 143.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale ... L. 101.000
- semestrale ... L. 65.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale ... L. 254.000
- semestrale ... L. 138.000

Tipo F - *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):
- annuale ... L. 1.045.000
- semestrale ... L. 565.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):
- annuale ... L. 935.000
- semestrale ... L. 495.000

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale *- parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1998.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	154.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	100.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1998
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	451.000
Abbonamento semestrale	L.	270.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189

L. 7.500